

CATAPLASM FOR EXTERNAL USE

Publication number: JP11343233
Publication date: 1999-12-14
Inventor: NEKAMA TSUTOMU
Applicant: SEKISUI CHEMICAL CO LTD
Classification:
- international: **A61K9/70; A61K9/70; (IPC1-7): A61K9/70**
- european:
Application number: JP19980147893 19980528
Priority number(s): JP19980147893 19980528

Report a data error here

Abstract of JP11343233

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject cataplasm having an adhesive layer containing a hydrophilic medicine and laminated to a release paper sheet, not causing degradation, coloration, etc., and having excellent stability. **SOLUTION:** This cataplasm for external use is obtained by disposing an adhesive layer containing a hydrophilic medicine on one surface of a support and laminating a release paper sheet to the adhesive layer. The major portion of the hydrophilic medicine is contained in the adhesive layer in a solid particle state, and the total water content of the cataplasm for the external use is ≤ 10 wt.% based on the amount of the hydrophilic medicine. The water vapor permeability of the cataplasm in a release paper sheet-peeled state is preferably $30-70 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$. It is preferable that the hydrophilic medicine is an acid-added salt type medicine. The hydrophilic medicine solid particles contained in the adhesive layer preferably have a number-average particle diameter of $\leq 5 \mu\text{m}$, and the solid particles having diameters of $\geq 25 \mu\text{m}$ are preferably contained in the number of $\leq 10\%$ based on the total number of the solid particles. An acrylic adhesive (for example, butyl acrylate polymer rubber) and a rubbery adhesive (for example, natural rubber) are preferably used as the adhesive.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

2/7

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-343233

(43) 公開日 平成11年(1999)12月14日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 K 9/70

識別記号

3 2 2

F I

A 6 1 K 9/70

3 2 2

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 7 頁)

(21) 出願番号

特願平10-147893

(22) 出願日

平成10年(1998) 5月28日

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 根釜 務

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学
工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 外用貼付剤

(57) 【要約】

【課題】 薬効成分として親水性薬物が含有されても安定性に優れた外用貼付剤を提供する。

【解決手段】 支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層において親水性薬物の大部分が固体粒子状態で含有されている。

FP05-0012
-00W0-14M
05.3.22
SEARCH REPORT

【特許請求の範囲】

【請求項1】 支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層において親水性薬物の大部分が固体粒子状態で含有され、外用貼付剤全体の含水量が前記親水性薬物量に対して10重量%以下であることを特徴とする外用貼付剤。

【請求項2】 支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層において親水性薬物の大部分が固体粒子状態で含有され、上記剥離紙を剥がした状態における透湿度が、 $30 \sim 70 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ であることを特徴とする外用貼付剤。

【請求項3】 上記支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層において親水性薬物の大部分が固体粒子状態で含有され、外用貼付剤全体の含水量が前記親水性薬物量に対して10重量%以下であり、かつ、上記剥離紙を剥がした状態における透湿度が、 $30 \sim 70 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ であることを特徴とする外用貼付剤。

【請求項4】 上記親水性薬物が酸附加塩型のものであることを特徴とする請求項1～3のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【請求項5】 上記粘着剤層中に含有される親水性薬物の固体粒子の個数平均径が $5 \mu\text{m}$ 以下であり、 $25 \mu\text{m}$ 以上の固体粒子数が全固体粒子数の10%以下であることを特徴とする請求項1～4のいずれか1項に記載の外用貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、薬効成分として親水性薬物を含有する外用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 従来、ヒトの皮膚に貼付することにより薬物を皮膚から吸収させ、薬効を発現させる外用貼付剤については種々の検討が行われてきた。その中で、親水性薬物を薬効成分とする外用貼付剤においては、適当な面積に薬物を溶解し、必要量を皮膚から吸収させるためパップ剤等の含水系粘着剤が広く用いられてきた（特開平4-266821号公報、特開平4-273818号公報等）。しかしながら、塩酸、フマル酸等を付加した酸附加塩型の親水性薬物は、含水系粘着剤中で分解や着色等を起こすため、安定性が悪いという問題点があった。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は上記従来の課題を解決するものであり、その目的は、薬効成分として酸附加塩型の親水性薬物が含有されても、分解や着色等を起こすことなく安定性に優れた外用貼付剤を提供する

ことにある。

【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明の請求項1記載の外用貼付剤は、支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層において親水性薬物の大部分が固体粒子状態で含有され、外用貼付剤全体の含水量が前記親水性薬物量に対して10重量%以下であることを特徴とする。

【0005】 本発明の請求項2記載の外用貼付剤は、支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層された外用貼付剤であって、該粘着剤層において親水性薬物の大部分が固体粒子状態で含有され、上記剥離紙を剥がした状態における透湿度が、 $30 \sim 70 \text{ g/m}^2 \cdot 24 \text{ hr}$ であることを特徴とする。

【0006】 上記外用貼付剤は、支持体の片面に親水性薬物を含有する粘着剤層が設けられ、該粘着剤層に剥離紙が積層されたものである。

【0007】 本発明で使用する粘着剤については、特に限定されないが、外用貼付剤を常温で皮膚表面に長時間固定しうる粘着力を有するものが好ましい。上記粘着剤は、親水性薬物に対して完全に不溶性である必要はなく、親水性薬物の大部分を固体粒子状態で存在させることができれば、わずかに溶解していても本発明の効果には影響がない。

【0008】 上記粘着剤としては、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤などが用いられるが、粘着物性及びコスト等を考慮すると、アクリル系粘着剤及びゴム系粘着剤の使用が好ましい。

【0009】 上記アクリル系粘着剤としては、特に、炭素数4～18の脂肪族アルコールと（メタ）アクリル酸とから得られる（メタ）アクリル酸アルキルエステルの（共）重合体、又は、上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体が好適に使用される。

【0010】 上記（メタ）アクリル酸アルキルエステルとしては、例えば、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、メタクリル酸ステアリルなどが挙げられる。

【0011】 上記その他の官能基モノマーとしては、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、ピロリドン環を有するモノマー等が用いられる。

【0012】 上記水酸基を有するモノマーとしては、例

えば、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレートなどが挙げられる。

【0013】上記カルボキシル基を有するモノマーとしては、例えば、アクリル酸、メタクリル酸等の α 、 β -不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル；マレイン酸、フマル酸；クロトン酸などが挙げられる。無水マレイン酸も、マレイン酸と同様の共重合体を形成し得るので使用可能である。

【0014】上記アミド基を有するモノマーとしては、例えば、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエーテルメチロール(メタ)アクリルアミド；ダイアセトンアクリルアミド等が挙げられる。

【0015】上記ピロリドン環を有するモノマーとしては、例えば、ビニルピロリドン等が挙げられる。

【0016】上記以外に、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリルニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエンなども使用可能である。

【0017】上記アクリル系粘着剤は、上記モノマーを通常の公知の方法によって(共)重合することにより得られる。全共重合成分中において、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルが50重量%以上含有されていることが好ましい。

【0018】上記ゴム系粘着剤としては、例えば、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等をベースとするものが使用される。

【0019】上記シリコーン系粘着剤としては、例えば、ポリオルガノシロキサンなどのシリコーンゴムが使用される。

【0020】上記粘着剤中には、必要に応じて各種配合剤が添加されてもよい。このような配合剤としては、例えば、ロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クロマン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンフェノール樹脂等の粘着付与剤；液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状イソブチレン、液状ポリアクリレート等の可塑剤；充填剤；老化防止剤などが挙げられる。

【0021】本発明の貼付剤には、薬物の経皮透過性を向上させる目的で、必要に応じて、粘着剤層に適当な吸収促進剤を含有させてもよい。上記吸収促進剤としては、例えば、ミリスチン酸イソプロピル、セバシン酸ジエチル、ソルビタンモノラウレート、グリセリンモノオレート、オレイルリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、オクチルフェニルエーテル、ポリエチレングリコール付加オクチルフェニルエーテル、ラウリルエーテ

ル、ポリエチレングリコール付加ラウリルエーテル、ソルビタンモノオレート、ポリエチレングリコール付加ソルビタンモノオレート、ラウロイルジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、オレオイルサルコシンシュガーエステル、レシチン、グリチルレチン、尿素、サリチル酸、チオグリコール酸カルシウム、乳酸、乳酸エステル、オリーブ油、スクワレン、ラノリン、流動パラフィン、グリセリンなどが用いられる。

【0022】本発明で用いられる薬物としては、親水性薬物であれば特に限定されず、例えば、全身麻酔剤、睡眠・鎮痛剤、抗痙攣剤、解熱鎮痛消炎剤、ステロイド系抗炎症剤、興奮剤・覚醒剤、精神神経用剤、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経用剤、鎮痙剤、抗パーキンソン剤、抗ヒスタミン剤、強心剤、不整脈用剤、利尿剤、血圧降下剤、血管収縮剤、血管拡張剤、動脈硬化用剤、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、消化性潰瘍治療剤、利胆剤、ホルモン剤、寄生性皮膚疾患用剤、ビタミン剤、無機質製剤、止血剤、血液凝固阻止剤、肝臓疾患用剤、習慣性中毒用剤、痛風治療剤、糖尿病用剤、抗悪性腫瘍剤、放射性医薬品、漢方製剤、抗生物質、化学療法剤、駆虫剤・抗原虫剤、麻薬などが挙げられ、特に酸附加塩型のものが好ましい。

【0023】上記酸付加塩型の親水性薬物の具体例としては、例えば、ケタミン、クロルジアゼポキシド、フルラゼパム、リルマザホン、ベンジダミン、チアラミド、トラマドール、ジメトチアジン、メタンフェタミン、メチルフェニデート、アマンタジン、メチキセン、クロロプロマジン、トリフルプロマジン、レボメプロマジン、プロクロラペラジン、チオプロペラジン、チオリダジン、ベルフェナジン、フルフェナジン、フロロピバミド、ヒドロキシジン、イミプラミン、デシプラミン、クロミプラミン、アミトリプチリン、ドスレピン、サフラジン、スルトプリド、メチルフェニデート、インデロキサジン、チアプリド、ピフェメラン、プロカイン、ジブカイン、オキシプロカイン、ピピバカイン、メピバカイン、プロピトカイン、エベリゾン、トルペリゾン、チザニジン、トラゾリン、アトロピン、スコポラミン、ジサイクロミン、メチキセン、イソプロテレロール、ベタヒスチン、イソブレナリン、ドパミン、メタラミノール、エチレフリン、ノルフェネフリン、プロカインアミド、プロプラノロール、アルブレノール、プフェトロール、オクスプレノール、インデノロール、カルレオロール、ベフノロール、アセプトロール、ブクモロール、チモロール、メトプロロール、ピソプロロール、ジソピラミド、メキシレチン、アブリンジン、トドララジン、ヒドララジン、グアネチジン、ベタニジン、クロニジン、カルテオロール、ブニトロロール、プロプラノロール、メトプロロール、フェニレフリン、ミトドリン、メトキサミン、ジラゼブ、ジルチアゼム、トリメタジン、カルボクロメン、イソクスブリン、ニカメタート、ニコチ

ニックアルコール、バメタン、トラゾリン、メクロフェノキサート、モキシシリト、シネパジド、ジメフリン、レパロルフアン、ナロキソン、コデイン、ジヒドロコデイン、ペントキシベリン、ゼンプロベリン、チベピジン、イソアミニル、クロブチノール、クロペラスチン、ホミノベン、ノスカピン、L-エチルシステイン、L-メチルシステイン、エフェドリン、メチルエフェドリン、ナトキシフェナミン、エピネフリン、イソプロテレノール、オルシブレナリン、テルブタリン、サルブタモール、クロルブレナリン、ツロブテロール、プロカテロール、ビルブテロール、フェノテロール、クレンブテロール、マブテロール、ピレンゼピン、ベネキサートベータデクス、ラニチジン、ロキサチジンアセタート、アクラトニウム、オクトレチド、ゴナドレリン、プセレリン、ヘキサミン、スパルテイン、オキシブチニン、リトドリン、クロコナゾール、チアミン、ジセチアミン、ピリドキシン、チクロピジン、メトホルミン、ブホルミン、ガベキサート、ナファモスタット、ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、インプロスルファン、ニムスチン、アンシタビン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、プレオマイシン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルビシン、アクリラルビシン、エビルビシン、カルプロバジン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、アリメマジン、イソチベンジル、トリプロリジン、ホモクロルシクリジン、ジフェニルピラリン、イブプロヘプテン、タランピシリン、バカンピシリン、レナンピシリン、ピブメシリナム、セフォチアムヘキセチル、セフォチアム、オキシテトラサイクリン、テトラサイクリン、デメチルクロルテトラサイクリン、ドキシサイクリン、リンコマイシン、クリンダマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、ベカナマイシン、フラジオマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、ゲンタマイシン、ジベカシン、アミカシン、シソマイシン、ネチルマイシン、ミクロノマイシン、イセパマイシン、アストロマイシン、アルベカシン、スペクチノマイシン、バンコマイシン、ストレプトマイシン、カナマイシン、カブレオマイシン、エンビオマイシン、エタンブール、ジエチルカルバマジン、キニーネ、ペンタミジン等の塩酸塩、フマル酸塩、リン酸塩、硫酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩などの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

【0024】上記親水性薬物としては、水に対する溶解度0.1重量%以上のものが好ましい。水に対する溶解度が0.1重量%未満では、皮膚に貼付された際に、粘着剤層中の薬物粒子が発汗等の水分に溶解されにくくなり、皮膚からの吸収性が不足する。

【0025】上記親水性薬物は、粘着剤中では固体粒子状態に分散させられて含有される。親水性薬物を粘着剤層中に固体粒子状態で分散させる方法としては、例えば予め良溶媒で薬物を溶解させた薬物含有粘着剤溶液の溶

媒を乾燥し、薬物を再結晶させる方法が考えられるが、再結晶の場合、製造後の結晶析出コントロールが困難であることから、薬物を固体粒子状態で粘着剤又は粘着剤溶液と混合し、公知の製法に従い外用貼付剤を作製する方法が好ましい。

【0026】また、親水性薬物粒子の大きさについては、薬物原体そのままで使用してもよいし、ホモキサー、ジェットミル、ハンマーミル等で所望の大きさに粉碎した後用いてもよい。但し、粒子径の大きな薬物が存在すると、粘着剤層表面の平滑性が損なわれることから外観上好ましくない。さらに、外用貼付剤の含有水分により大きな固体粒子が溶解されると、粘着剤層中に空隙が形成され、含有水分の影響を受ける固体粒子の割合が増えることから、親水性薬物の安定性の点で好ましくない。従って、粘着剤層中に含有される親水性薬物の固体粒子の大きさとしては、個数平均径 $5\mu\text{m}$ 以下が好ましく、 $25\mu\text{m}$ 以上の固体粒子数は全固体粒子数の10%以下であることが好ましい。

【0027】このように固体粒子状態で粘着剤に含有された親水性薬物は、皮膚に貼付された後、皮膚からの発汗等による水分により、粘着剤層から溶け出して皮膚に吸収される。

【0028】上記粘着剤層中における親水性薬物の濃度は、0.5~20重量%が好ましい。親水性薬物の濃度が、0.5重量%未満であると薬効を発現するために必要な量が皮膚から吸収されにくくなり、20重量%を超えると粘着剤の凝集力が不足して糊残り等の原因となる。

【0029】さらに、本発明の外用貼付剤において、外用貼付剤全体に含有される含水量が、親水性薬物量の10重量%以下となされることが好ましい。含水量が親水性薬物量の10重量%を超えると親水性薬物に悪影響を及ぼす。

【0030】上記外用貼付剤全体の含水量を薬物量の10重量%以下とする方法については、例えば、シリカゲル、アルミナ等の公知の乾燥剤と共にアルミニウム袋などの防湿袋あるいは箱などに納めて保存する方法；外用貼付剤を減圧等の操作により予め含水量を薬物量の10重量%以下とし、アルミニウム袋などの防湿袋あるいは箱などに納めて保存する方法；外用貼付剤を作製する原材料を予め乾燥させておき、得られた含有水分が薬物量の10重量%以下である外用貼付剤をアルミニウム袋等の防湿袋あるいは箱などに納める方法等が例示される。

【0031】本発明の外用貼付剤は、支持体の表面に粘着剤層を設けた後、該粘着剤層表面を使用時まで保護する目的で粘着剤層表面に剥離紙を積層することにより得られる。

【0032】支持体表面に粘着剤層を形成する方法としては、溶液塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法などの種々の公知の塗工法が使用可能

10

20

30

40

50

であるが、特に溶媒塗工法が好適に使用される。上記溶液塗工法では、まず、上記粘着剤を適当な溶媒で希釈し、これに、所望の大きさに粉碎した薬物固体粒子、並びに必要なに応じて、吸収促進剤及び各種配合剤を添加する。得られた薬物固体粒子が分散された混合液を支持体表面に塗布し、乾燥させて溶媒を除去することによって外用貼付剤が形成される。上記以外の粘着剤層形成方法として、上記混合液を剥離紙上に塗工し乾燥した後、得られた粘着剤層を支持体に転写することも可能である。

【0033】このようにして支持体上に形成される粘着剤層の厚みは、使用目的により異なるが、通常、20～200 μm の範囲内が好ましい。20 μm を下回ると、外用貼付剤の所定の面積の粘着剤層に所定量の親水性薬物を含有させることができず、さらに粘着力が要求される場合は十分な粘着性が得られない。また、200 μm を超えると、支持体付近の粘着剤層に含有される親水性薬物が、発汗等の水分によって十分に溶解されず、粘着剤層中の親水性薬物が有効に利用されなくなる。

【0034】上記支持体に用いられる素材としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑性酢酸ビニル塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エチレン-メチル（メタ）アクリル酸共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリエチレン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウムなどが例示される。これらの素材はフィルムや不織布の状態で、単層あるいは2層以上の積層体として使用される。

【0035】本発明の外用貼付剤において、支持体に粘着剤層を積層した状態（外用貼付剤の剥離紙を剥がした状態）での透湿度が高すぎると、皮膚に貼付した際に、皮膚からの発汗等による水分が支持体背面に蒸発してしまい、親水性薬物の皮膚から吸収が不十分となる。また、透湿度が低すぎると、貼付中に発汗等による水分に溶解した多量の親水性薬物が貼付剤の外周部分にしみ出し、外用貼付剤の周りに薬物が再結晶することから使用感が著しく損なわれる。以上の理由により、上記外用貼付剤の剥離紙を剥がした状態における透湿度は30～70 $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$ （JIS Z0208に準拠して、カップ法により37℃、90%RHの条件で測定）とすることが好ましい。

【0036】上記剥離紙としては、例えば、ポリエチレンテレフタレートフィルム又は上質紙に積層したポリエチレン表面にシリコーン処理を施したものが用いられる。

【0037】

【発明の実施の形態】以下においては本発明の実施例について述べる。

【0038】（実施例1）塩酸オキシブチニン（親水性薬剤）に適量のベンゼンを加えた後、ホモミキサーで粉碎し、個数平均径3 μm であり、25 μm 以上の固体粒

子数が8%となるように調整した。上記塩酸オキシブチニンにアクリル酸-2-エチルヘキシル・ビニルピロリドン共重合体溶液（医薬品添加物規格収載品）を加えて、固形分中の塩酸オキシブチニン濃度が5重量%で、固体粒子状態に分散した粘着剤溶液を得た。

【0039】この粘着剤溶液を厚さ75 μm のポリエチレンテレフタレートフィルムの剥離紙上に塗布し、60℃で30分間乾燥させて、厚さ40 μm の粘着剤層を形成した。この粘着剤層を、厚さ40 μm のエチレン・メチルアクリル酸共重合体フィルムからなる支持体に貼り合わせて外用貼付剤を作製した。この外用貼付剤を10 cm^2 に打ち抜いて得られた試験片を、乾燥剤（粒状シリカゲル薬2g）と共にアルミニウム袋に入れて密封した。

【0040】尚、この外用貼付剤から剥離紙を除いた状態での透湿度を、JIS Z0208に準拠して、カップ法により37℃、90%RHの条件で測定したところ、48 $\text{g}/\text{m}^2 \cdot 24\text{hr}$ であった。

（実施例2）塩酸オキシブチニン（個数平均径8 μm 、25 μm 以上の固体粒子数24%）を粉碎せずに、そのまま用いたこと以外は実施例1と同様にして、外用貼付剤を作製した後、実施例1と同様にしてアルミニウム袋に入れて密封した。

【0041】（比較例1）実施例1と同様にして外用貼付剤を作製した後、乾燥剤を用いなかったこと以外は実施例1と同様にしてアルミニウム袋に入れて密封した。

【0042】（比較例2）塩酸オキシブチニン5gを精製水425gに溶解し、さらにグリセリン300g、カオリン200g、ゼラチン50g、ソルビタンモノオレート5g及びポリアクリル酸ナトリウム15gを加えて60℃で混練しパップ剤を調製した。このパップ剤を厚さ40 μm のエチレン・メチルアクリル酸共重合体フィルムからなる支持体上に厚さ0.1mmとなるように展延して粘着剤層を作製した後、粘着剤層表面を厚さ75 μm のポリエステル製の剥離紙で覆った後冷却してパップ剤を得た。このパップ剤を10 cm^2 の面積に打ち抜いて得られた試験片をアルミニウム袋に入れて密封した。なお、このパップ剤には薬物固体粒子の存在は認められなかった。

【0043】（実施例3）スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体100g、ポリブテン33g、脂環族飽和炭化水素樹脂283g、流動パラフィン250g及びブチルヒドロキシトルエン4gをシクロヘキサンに溶解混合して粘着剤溶液を得た。別途、塩酸プロカテロールに適量の酢酸エチルを加えた後、超音波及びホモミキサーで粉碎し、個数平均径1 μm 、25 μm 以上の個数粒子数を3%とした後、上記粘着剤溶液を加え、さらにクロスボイドンを加えて、固形分中の塩酸プロカテロール濃度が10重量%で、塩酸プロカテロールが固体粒子状態に分散した塗工用粘着剤溶液を得た。

【0044】この塗工用粘着剤溶液を厚さ75 μ mのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で30分間乾燥させて、厚さ40 μ mの粘着剤層を形成した。この粘着剤層を厚さ40 μ mのエチレン・メチルアクリル酸共重合体フィルムからなる支持体に貼り合わせて外用貼付剤を作製した。この外用貼付剤を10cm²に打ち抜いて得られた試験片を、乾燥剤（粒状シリカゲル薬2g）と共にアルミニウム袋に入れて密封した。

【0045】尚、この外用貼付剤から剥離紙を除いた状態で透湿度を、実施例1と同様にして測定したところ、51g/m²・24hrであった。

【0046】（実施例4）塩酸プロカテロール（個数平均径6 μ m、25 μ m以上の固体粒子数18%）を粉砕せずに、そのまま用いたこと以外は実施例3と同様にして外用貼付剤を得、得られた外用貼付剤を10cm²に打ち抜いて得られた試験片を、乾燥剤（粒状シリカゲル薬2g）と共にアルミニウム袋に入れて密封した。

【0047】（比較例3）実施例3の外用貼付剤を10cm²に打ち抜いて得られた試験片を、乾燥剤を用いずにアルミニウム袋に入れて密封した。

【0048】（比較例4）支持体として、厚さ15 μ mのエチレン・メチルアクリル酸共重合体フィルムを用いたこと以外は、実施例1と同様にして外用貼付剤を得た。得られた外用貼付剤を10cm²に打ち抜いて得られた試験片を、乾燥剤を用いずにアルミニウム袋に入れて密封した。尚、この外用貼付剤から剥離紙を除いた状態で透湿度を、実施例1と同様にして測定したところ、93g/m²・24hrであった。

【0049】（比較例5）支持体として、厚さ80 μ mのエチレン・メチルアクリル酸共重合体フィルムを用いたこと以外は、実施例1と同様にして外用貼付剤を得た。得られた外用貼付剤を10cm²に打ち抜いて得られた試験片を、乾燥剤を用いずにアルミニウム袋に入れて密封した。尚、この外用貼付剤から剥離紙を除いた状態で透湿度を、実施例1と同様にして測定したところ、24g/m²・24hrであった。

【0050】上記で得られた外用貼付剤について、下記項目の評価を行い、その結果を表1に示した。

【0051】（1）水分含有量

外用貼付剤（試験片）をアルミニウム袋に入れて密封

し、密封1日後の水分含有量を測定し、薬物量に対する重量%に換算して表示した。

【0052】（2）安定性試験

上記アルミニウム袋で密封した外用貼付剤を60℃の恒温槽中で1ヶ月間保存した後、残存する親水性薬物量を高速液体クロマトグラフ法により測定し、初期の親水性薬物量に対する残存率（%）を求めた。

【0053】（3）外観変化

上記アルミニウム袋で密封した外用貼付剤を60℃の恒温槽中で1ヶ月間保存した後、着色度合いをカラーメータを用いて測定した。尚、実施例3、4及び比較例3についてのみ実施した。

【0054】（4）皮膚透過量

ヘアレスマウスを頸椎脱臼により屠殺した後、直ちに皮膚を剥離し、皮下脂肪を除去してフランツのセルにセットした。次いで、外用貼付剤を3.14cm²（直径2cmの円形）に打ち抜いた試料を、ヘアレスラット摘出皮膚の上に貼付した。フランツのセル下部のレセプター層には、下記レセプター液を入れ、試験開始後より37℃に保たれた恒温槽中に設置した。試験開始から2.4時間後に、下部のレセプター層から液を採取し、液中の薬物量（皮膚透過量）を高速液体クロマトグラフ法で測定した。尚、本試験をn=3で行い、その平均値を皮膚透過量とした。

レセプター液の調製

リン酸水素ナトリウム（5×10⁻⁴mol）、リン酸水素二ナトリウム（2×10⁻⁴mol）、塩化ナトリウム（1.5×10⁻¹mol）及びゲンタマイシン10mgを蒸留水に溶解した後、0.1N水酸化ナトリウム水溶液でpH7.2に調整し、更に蒸留水を加えて1000mlとしたものを使用した。

【0055】（5）薬物の結晶析出性

（4）の皮膚透過量試験終了後のヘアレスラット摘出皮膚をフランツのセルから取り除いて風乾した後、外用貼付剤の外周部に析出した薬物結晶を目視観察し、薬物結晶の析出が認められなかったものを○、薬物結晶の析出が認められたものを×、と表示した。

【0056】

【表1】

	水分含有量 (対薬物 重量%)	安定性試験 (残存重量 %)	外観変化	皮膚透過量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	薬物の結晶 析出性
実施例1	7.3	94.2	—	9.5	○
実施例2	7.2	90.8	—	10.1	○
比較例1	18.9	80.8	—	9.5	—
比較例2	≥ 100	62.3	—	9.3	○
実施例3	5.9	92.5	変化なし	5.4	—
実施例4	5.9	85.2	僅かに変化	6.2	—
比較例3	15.1	61.2	着色	5.4	—
比較例4	7.1	93.9	—	1.2	○
比較例5	7.5	93.1	—	13.1	×

【0057】

【発明の効果】本発明外用貼付剤は、従来のパップ剤と同等の皮膚透過性能を示し、かつ薬効成分として親水性薬物を含有しても安定性に優れる。また、粘着剤層に含

有される親水性薬物の固体粒子の粒径を個数平均径 $5\mu\text{m}$ 以下、 $25\mu\text{m}$ 以上の固体粒子数を全固体粒子数の10%以下とすることにより、さらに安定性に優れたものとなる。